

Adjuvante Therapien bei operablem Mammakarzinom

Aktuelle Optionen für prämenopausale Patientinnen

Mindestens 20% aller Mammakarzinome treten bei Frauen unter 50 Jahren auf. Nachweislich haben jüngere Frauen, besonders diejenigen unter 40 Jahren, ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine höhere Mortalität als ältere Frauen. Positiv wirkt sich derzeit aus, dass in der Therapie der prämenopausalen Patientinnen in den letzten Jahrzehnten grosse Fortschritte erreicht worden sind (1).

UTE GICK, STEFAN AEBI



Ute Gick



Stefan Aebi

Die Inzidenz des Mammakarzinoms ist in der Schweiz mit 110/100 000 eine der höchsten dieses Tumors weltweit. Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter deutlich an. Oft wird aber die Zahl der Frauen unterschätzt, die vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs erkranken. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die adjuvante Chemo- und Hormontherapie für junge Frauen mit frühem Mammakarzinom. Dabei werden neue Hintergründe und Strategien analog der aktuellen Studien aufgezeigt.

Adjuvante endokrine Therapie

Allen Patientinnen mit östrogen- oder progesteronrezeptorpositiven Karzinomen sollte eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen werden. Die Wirkprinzipien der Östrogene, Östrogenrezeptoren und Antiöstrogene, welche in der endokrinen Behandlung bei Brustkrebs prämenopausaler Frauen eine Rolle spielen, sind im Kasten erklärt.

Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen

An der Wirksamkeit von Tamoxifen in der Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms besteht kein Zweifel. Die Metaanalyse aller 194 randomisierten Studien (sogenanntes Oxford Overview) zeigt für Frauen in der Alters-

Kasten: Östrogene, Östrogenrezeptoren und Antiöstrogene

▲ **Östrogenrezeptoren** (ER, wobei ER- α und ER- β existieren) wirken hauptsächlich als Transkriptionsfaktoren. Die Östrogene binden an den intrazellulären ER- α und bewirken eine Dimerisierung, eine Migration des Rezeptordimers in den Zellkern, Bindung an DNA, Rekrutierung von sogenannten Ko-Faktoren und eine Regulation der Transkription bestimmter Gene, die Zellwachstum stimulieren können. Östrogenrezeptoren haben aber auch nichtgenomische Wirkungen (Übersicht vgl. *Quelle 19*).

▲ **Bei der prämenopausalen Frau** werden bis zu 90% des zirkulierenden Östradiols geregelt über den Hypophysen-Hypothalamus-Regelkreis in den Ovarien produziert. Die übrigen 10% entstehen durch die Aromatisierung von Androgenen.

▲ **Der antiöstrogene Effekt in der Therapie** des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms kann durch unterschiedliche Mechanismen erreicht werden:

- Hemmung der Östrogensynthese oder
- Beeinflussung der Östrogenrezeptoren.

Die Östrogensynthese kann über lang wirkende LHRH-Analoga mittels Suppression der hypophysären Produktion des luteinisierenden Hormons (LH) oder irreversibel durch eine Ovariectomie gehemmt werden. Das Enzym Aromatase katalysiert einen wichtigen Schritt in der Östrogensynthese, die Umwandlung von Androgenvorläufern zu Östrogenen. Aromatasehemmer unterdrücken die Östrogensynthese in den Ovarien nicht genügend und sind bei jungen Frauen vor der Menopause nur in Kombination mit LHRH-Analoga oder Ovariectomie wirksam. Die Anwendung der Aromatasehemmer in der Therapie des Mammakarzinoms bei jungen Patientinnen ist noch keine Routinetherapie und erfolgt am besten in klinischen Studien.

Die Beeinflussung der Östrogenrezeptoren kommt durch selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM, z.B. Tamoxifen) oder durch selektive Down-Regulatoren der Rezeptoren (SERD, z.B. Fulvestrant) zustande. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren sind Substanzen, die mit hoher Affinität an ER- α binden und die Transkription beeinflussen. Sie haben gewebsspezifisch agonistische oder antagonistische Eigenschaften, abhängig von der unterschiedlichen intrazellulären Umgebung (gewebsspezifische Kofaktoren) sowie der unterschiedlichen Struktur des SERM-Rezeptor-Komplexes (2).

▲ **Der Progesteronrezeptor (PgR)** ist durch den Östrogenrezeptor reguliert. Zellen, die PgR enthalten, können auf eine Antiöstrogentherapie ansprechen. Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens ist bei Tumoren, die ER- α und PgR enthalten, höher als bei Karzinomen, bei denen sich nur die ER- α nachweisen lässt.

gruppe unter 40 Jahren sowohl beim Rezidiv- als auch beim Sterberisiko eine klinisch und statistisch signifikante Besserung (3). Seit Jahren ist die Monotherapie mit Tamoxifen in der adjuvanten antihormonellen Therapie von prämenopausalen Patientinnen als Standard anzusehen.

Neue Erkenntnisse zum «Prognose-Typ»

Zwischenzeitlich gibt es neue Aspekte zum Metabolismus dieses Medikamentes: Tamoxifen ist wahrscheinlich eine Vorstufe (sogenanntes Pro-Drug), aus der verschiedene Isoenzyme der Zytochrom-P-450-Familie potente Metaboliten bilden. CYP2D6 katalysiert dabei den entscheidenden enzymatischen Schritt und generiert Endoxifen als wichtigsten und wirksamsten Metaboliten. So konnte gezeigt werden, dass Endoxifen ähnlich wie ein SERD den Östrogenrezeptor ER- α vermindern kann und die Proliferation von Mammakarzinomzellen bremst. Diese Effekte des Endoxifens sind konzentrationsabhängig (4).

Das Gen von CYP2D6 ist auf Chromosom 22 lokalisiert; derzeit sind mehr als 80 verschiedene Genotypen bekannt. Einige dieser Allele sind mit verminderter oder fehlender Enzymaktivität verbunden («poor metabolizer»). Insgesamt klassiert man die Genotypen von CYP2D6 in 4 verschiedenen Metabolisierungstypen: von «ultrarapid» mit einer erhöhten Enzymaktivität über «extensive» und «intermediate» zu «poor metabolizer», die kaum Endoxifen produzieren (etwa 8% der Bevölkerung der Schweiz). Als Resultat dieser beachtlichen genetischen Vielfalt kann unter einer Standarddosis Tamoxifen die Konzentration von Endoxifen individuell stark variieren. Präliminäre Daten weisen darauf hin, dass das rezidivfreie Überleben abhängig ist vom Metabolisierungstyp und dass «poor metabolizer» eine ungünstigere Prognose haben als die anderen Typen. Weil die Ergebnisse verschiedener Studien nicht vollständig übereinstimmen, kann man aber die generelle Bestimmung des Genotyps von CYP2D6 noch nicht als Routine empfehlen (5, 6).

Hemmbarkeit des Therapieeffekts durch Komedikation

Zusätzlich können Medikamente CYP2D6 hemmen, dadurch die Endoxifenkonzentration

Tabelle:

Potente CYP2D6-Inhibitoren in vivo

Medikamentenklasse	Medikament
SSRI/SNRI	Paroxetin
	Fluoxetin
	Bupropion
	Duloxetin
Antipsychotika	Thioridazin
	Perphenazin
	Pimozid
Kardiale Medikation	Quinidin
	Ticlopidin
Antiinfektiosa	Terbinafin
	Quinidin

reduzieren und potenziell das Rezidivrisiko erhöhen. Dabei werden potente und moderate Inhibitoren unterschieden. Die Tabelle gibt einen Überblick über die potenten Inhibitoren. Kelly et al. zeigten in einer Studie mit 2430 Patientinnen in Behandlung mit Tamoxifen und einem selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitor (SSRI), dass Paroxetine im Gegensatz zu anderen SSRI die Prognose verschlechtert und mit einer erhöhten Brustkrebsmortalität einhergeht (7). Im Gegensatz dazu gibt es einzelne Studien, die keinen negativen Ef-

fekt der SSRI aufzeigen. Dennoch sollten starke CYP2D6-Inhibitoren bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie vermieden werden (8).

Unterdrückung der Ovarialfunktion

Anerkannte Methoden der ovariellen Suppression sind die medikamentöse Behandlung mit LHRH-Analoga und die Ovarektomie. Eine Bestrahlung der Ovarien wird nicht mehr empfohlen.

Metaanalysen konnten zeigen, dass ovarielle Ablation via Ovariektomie oder via Suppression durch LHRH-Agonisten bei Frauen in den Altersgruppen unter 40 und im Alter von 40 bis 49 Jahren zu einer signifikanten Verminderung des Rezidivrisikos (9, 3) und der Mortalität führt (3), und zwar hauptsächlich bei Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Hypothetische Erklärung ist, dass die Chemotherapie häufig die Menopause induziert und den Nutzen der Hormonsuppression vorwegnimmt. Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien zum Effekt der LHRH-Agonisten bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen zeigte für LHRH-Agonisten als alleinige Therapie keinen signifikanten Effekt auf die Rezidivrate respektive Todesfallrate nach Rezidiv (Abbildung).

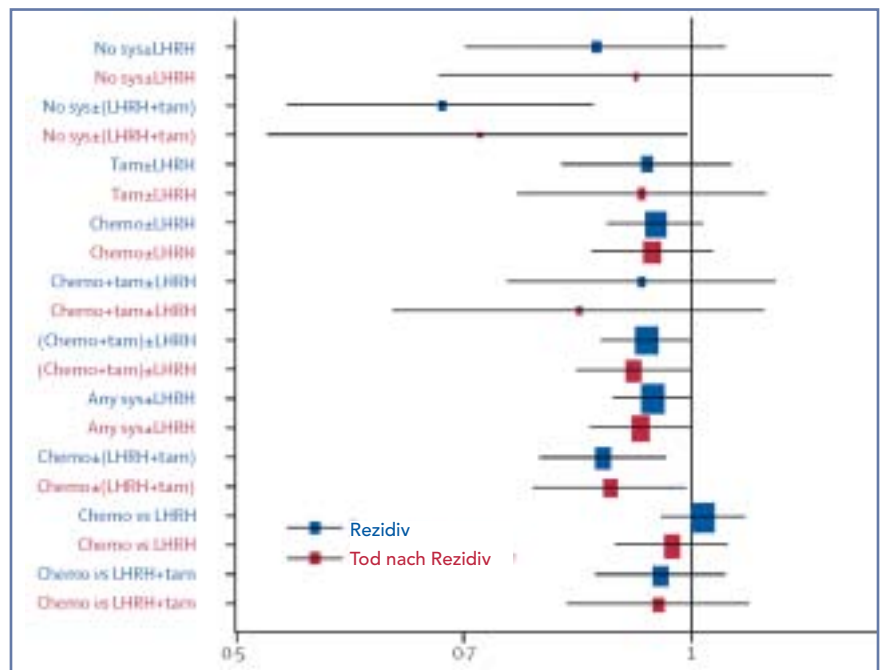


Abbildung: Metaanalyse zum Effekt der LHRH-Agonisten bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positiven Mammakarzinomen. Odds Ratios für Rezidiv und Mortalität nach Rezidiv in den verschiedenen Therapievergleichen (adaptiert nach [3]).
 sys = systemische Therapie; LHRH = LHRH-Agonisten; tam = Tamoxifen; Chemo = Chemotherapie

In Kombination mit Tamoxifen erreichten LHRH-Agonisten dagegen eine signifikante Abnahme der Rezidiv- und Todesfallraten. Dennoch war die Kombination der Monotherapie mit Tamoxifen nicht signifikant überlegen (9). Insgesamt ist derzeit die Rolle der LHRH-Agonisten als Zusatz zu Tamoxifen nicht ganz geklärt; weitere Resultate von laufenden Studien (z.B. SOFT) sind erforderlich.

Neueste Therapiestrategien

Neuere randomisierte Studien erforschen die Wirkung von *Aromataseinhibitoren in Kombination mit LHRH-Agonisten* in der Therapie von jungen Frauen mit ER-positivem Brustkrebs (ABCSG-12, SOFT, TEXT). Die Resultate der Studie ABCSG-12 zeigen eine ähnliche Wirksamkeit von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen, jeweils in Kombination mit dem LHRH-Agonisten Goserelin (10). Die interessanten Resultate dieser Studie zur Wirkung von Zoledronsäure in Kombination mit ovarieller Suppression sind Gegenstand des Artikels von Ursula Hasler-Strub und Jens Huober in diesem Heft (vgl. Seite 9 ff.).

Chemo- und Antikörpertherapie

Wenn eine Chemotherapie bei jungen Frauen mit Mammakarzinom notwendig ist, sollte eine Polychemotherapie eingesetzt werden, denn Monotherapien sind nicht genügend wirksam (3). Mindestens zwei Effekte der Chemotherapie sind in dieser Patientinnengruppe relevant:

- ▲ die direkte zytotoxische Wirksamkeit und
- ▲ die durch die Chemotherapie induzierte Amenorrhö (vor allem bei älteren prämenopausalen Patientinnen).

Die meisten Studien zeigen eine Verbesserung der Prognose bei Chemotherapie-induzierter Menopause (11), aber diese Beobachtung beschränkt sich nicht auf Patientinnen mit ER-positiven Mammakarzinomen (12). Ob diese Beobachtung ausschliesslich einen endokrinen Effekt darstellt oder ob die Amenorrhö als Indikator für eine genügend dosierte Chemotherapie steht, ist unklar. Bisher konnte auch die Frage nicht geklärt werden, ob eine Chemotherapie tatsächlich bei Patientinnen von Vorteil ist, die eine adjuvante Hormontherapie

mit ovarieller Suppression/Ablation und Tamoxifen erhalten. Diesbezügliche Studien – IBCSG 11 (13) und PERCHE – mussten wegen niedriger Patientinnenzahlen vorzeitig geschlossen werden; sie sind damit zu wenig aussagekräftig.

Auswahlkriterien nach genetischem Profil und Hormonstatus

Neben den herkömmlichen histologischen und immunhistochemischen Methoden helfen wahrscheinlich die neuen *genetischen Signaturtests*, eine bessere Auswahl der Frauen zu treffen, die tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren. In einer retrospektiven Analyse einer Therapiestudie, in der prä- und postmenopausale Patientinnen mit ER-positiven, nodalnegativen Mammakarzinomen (45% der Teilnehmerinnen \leq 49 Jahren) teilgenommen hatten, zeigten Paik et al., dass der Oncotype DX Recurrence Score (RS) die Wirksamkeit der Chemotherapie voraussagt. Patientinnen mit Tumoren mit hohem RS hatten den grössten Nutzen im Vergleich zu Frauen mit niedrigem oder intermediärem RS, bei denen die Chemotherapie die Prognose nicht verbesserte (14). Ähnliche retrospektive Analysen wurden auch von anderen Genexpressionsmessungen (z.B. MammaPrint®, Genomic Grade Index) publiziert. Einschränkend ist zu erwähnen, dass solche Tests erst in prospektiven Studien (TailorRx, Mindact) untersucht werden, und dass molekular-genetische Profile bis anhin nicht speziell bei jungen Frauen getestet wurden.

Welche prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs profitieren also von einer Chemotherapie? Sicher sind es die Patientinnen mit Mammakarzinomen, die keine Hormonrezeptoren exprimieren; ebenso gehören die Frauen mit einem Mammakarzinom dazu, welches HER2 überexprimiert (Immunhistochemie 3+ oder Genamplifikation). Bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen muss die Indikation für oder gegen Chemotherapie individuell aufgrund weicherer Kriterien gestellt werden: *Argumente für eine Chemotherapie sind unter anderen geringer Differenzierungsgrad, hohe Proliferationsrate, geringe Expression von ER- α , fehlende Expression von PgR und ein lokal ausgedehntes Tumorstadium* (15).

Wahl der Chemotherapie

Die Frage, welche Chemotherapie man jungen Patientinnen anbieten soll, wurde bisher nicht in randomisierten Studien untersucht. Dadurch ist man gezwungen, von randomisierten Studien, die junge Frauen einschliessen, zu extrapolieren. Im Folgenden werden Beispiele sinnvoller Chemotherapien beschrieben:

- ▲ In einer randomisierten Studie aus Kanada (MA.5) (16) wurden 710 prä- und perimenopausale Frauen mit nodalpositivem Mammakarzinom in adjuvanter Absicht mit der *klassischen CMF (Cyclophosphamid p.o., Methotrexat, Fluorouracil) oder oralem Cyclophosphamid, Epirubicin und 5-Fluorouracil (CEF)* über je 6 Zyklen behandelt. Die Autoren haben zwar keine altersspezifische Analyse vorgenommen, aber es handelte sich um jüngere Patientinnen unter 50 Jahren. Nach zehnjähriger Beobachtung zeigt sich eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Patientinnen, die mit CEF behandelt wurden
- ▲ Swain et al. (17) hat in ihrer Studie 5351 Frauen mit nodalpositiven Mammakarzinomen 4 Zyklen *Doxorubicin/Cyclophosphamid* und danach 4 Zyklen *Docetaxel (sequenziell)* verglichen mit je 4 Zyklen *Doxorubicin/Docetaxel* oder einer *gleichzeitigen Gabe von Doxorubicin/Cyclophosphamid/Docetaxel*. Die Wirkung der sequenziellen Therapie mit Docetaxel war dem simultanen Einsatz von Doxorubicin/Cyclophosphamid und danach Docetaxel als angemessene Therapie angesehen werden kann.
- ▲ Aus der Studie von Sparano et al. (18) wissen wir seit 2008, dass wöchentlich dosiertes *Paclitaxel* nach einer Standardchemotherapie mit *Doxorubicin und Cyclophosphamid* das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert. In dieser Studie wurde leider keinerlei Analyse bezüglich des Alters vorgenommen.
- ▲ Die neuere kanadische Studie (MA.21) (19) mit Frauen unter 60 Jah-

ren mit nodalpositiven oder nodalnegativen Mammakarzinomen mit hohem Reidivrisiko verglich die oben erwähnte Chemotherapie CEF (6 Zyklen zu 4 Wochen) mit einer Sequenz von intravenösem Cyclophosphamid und Epirubicin (4 Zyklen zu 2 Wochen), der Paclitaxel (4 Zyklen zu 3 Wochen; EC/T) folgte, und mit intravenösem Cyclophosphamid und Doxorubicin (4 Zyklen zu 3 Wochen), danach Paclitaxel (4 Zyklen zu 3 Wochen; AC/T). Von 2104 Patientinnen waren über 60% jünger als 50 Jahre. Das dreiwöchentliche AC/T war in Bezug auf rezidivfreies Überleben den beiden anderen Regimes unterlegen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von gut 30 Monaten ist es noch zu früh, um eine Differenz zwischen CEF und EC/T zu sehen (2).

▲ Die US-Oncology-Studie 9735 (20), in der je 4 Zyklen Docetaxel/Cyclophosphamid (TC) mit Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) verglichen wurden, schloss 1016 Patientinnen ein. Insgesamt ergaben sich signifikant überlegene Resultate mit TC in Bezug auf krankheitsfreies und gesamtes Überleben. Die altersspezifische Unterteilung (< 65 und ≥ 65 Jahre) zeigte, dass jüngere Patientinnen unabhängig von der gewählten Chemotherapie eine bessere Prognose hatten und dass die Kombination mit Docetaxel (TC) in beiden Altersgruppen der Standardtherapie (AC) überlegen war.

Anwendung von Trastuzumab

Für die Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren ist die Datenlage klarer. Trastuzumab sollte parallel zu einer anthrazyklinfreien Chemotherapie oder anschliessend an eine anthrazyklinhaltige eingesetzt werden. Unabhängig vom Alter gilt derzeit, dass Trastuzumab für insgesamt ein Jahr angewendet werden soll. In den grossen publizierten Studien (NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA und BCIRG 006) waren etwa 50% der Teilnehmerinnen jüngere Frauen (im Alter unter 50 Jahren). In den Subgruppenanalysen nach Alter ergaben sich keine Hinweise auf eine altersabhängige Wirkung von Trastuzumab. Die Kardiotoxizität von Trastuzumab ist in der Regel

reversibel, jüngere Frauen sind bedeutend weniger gefährdet als ältere (21–23).

Zusammenfassend ist die Wahl der Chemotherapie und der Antikörpertherapie altersunabhängig. Die Auswahl folgt Risikoabwägungen, der Erfahrung des Behandlungsteams und den Wünschen der Patientin. ▲

Dr. med. Ute Gick
(Korrespondenzadresse)
Medizinische Onkologie
Onkologiezentrum Thun-Berner Oberland
Spital Thun
3600 Thun
E-Mail: ute.gick@spitalstsag.ch

und
Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital
3010 Bern

Quellen:

1. Autier P, Boniol M, et al.: Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341: c3620.
2. Jordan VC.: The science of selective estrogen receptor modulators: concept to clinical practice. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5010–13.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.

4. Wu X, Hawse JR, et al.: The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 1722–27.
5. Hoskins JM, Carey LA, et al.: CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 576–86.
6. Schroth W, Hamann U, et al.: CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4468–77.
7. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
8. Sideras K, Ingle JN, et al.: Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768–76.
9. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N et al.: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–23.
10. Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W et al.: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679–691.
11. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM.: Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–79.
12. Swain SM, Land SR, Ritter MW et al.: Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-doceta-

Merkpunkte

- ▲ **Tamoxifen ist weiterhin** der Standard der hormonellen Therapie bei jungen Frauen mit **hormonrezeptorpositivem** Mammakarzinom. Der zusätzliche Nutzen der iatrogenen Unterdrückung der Ovarialfunktion wird derzeit in der Studie SOFT geprüft.
- ▲ **Die Metabolisierung des Pro-Drug Tamoxifen** zu aktiven Metaboliten erfolgt über das Zytochrom-P-450-System, dabei spielt das Enzym CYP2D6 eine wichtige Rolle. CYP2D6 existiert in verschiedenen genetischen Varianten wechselnder Aktivität, und CYP2D6 kann durch verschiedene Medikamente gehemmt werden, was die Wirksamkeit von Tamoxifen vermindern kann. Die routinemässige Genotypisierung des Enzyms CYP2D6 scheint noch verfrüht zu sein, aber der Gebrauch von CYP2D6-Hemmern sollte vermieden werden.
- ▲ **Junge Patientinnen profitieren** von einer adjuvanten Chemotherapie, insbesondere bei hormonrezeptornegativen, bei HER2-überexprimierenden oder amplifizierten Tumoren, ferner vermutlich bei nodalpositiven oder hormonrezeptorpositiven Karzinomen mit hoher Proliferationsrate.
- ▲ **Die Wahl der Chemotherapie und Immuntherapie** mit Trastuzumab ist unabhängig vom Alter. Grundsätzlich gelten derzeit in jedem Alter die gleichen Richtlinien. Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, sollte eine Polychemotherapie eingesetzt werden. Es stehen weiterhin keine molekularen Prädiktoren zur Verfügung, um die Wirksamkeit einer Therapie vorauszusagen.
- ▲ **Junge Frauen erleiden** durch Trastuzumab weniger kardiale Nebenwirkungen als ältere Frauen.

xel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 315–20.

13. Thürlimann B, Price KN, Gelber RD et al.: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 137–144.

14. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–34.

15. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al.: Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.

16. Levine MN, Pritchard KI, et al.: Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate,

and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166–70.

17. Swain SM, Jeong JH, et al.: Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053–65.

18. Sparano JA, Wang M, Martino S et al.: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663–71.

19. Burnell M, Levine MN, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77–82.

20. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al.: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With

Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–83.

21. Procter M, Suter TM, et al.: Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3422–28.

22. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J et al.: Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3416–21.

23. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859–65.